

Aus der II. Inneren Abteilung des  
Städtischen Robert Koch-Krankenhauses zu Berlin  
(Dirigierender Arzt: Prof. Dr. med. W. Siebert)

---

# Beitrag zur Kenntniss der Pelgerschen Kernanomalie

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der  
Medizinischen Doktorwürde  
an der

**Friedrich-Wilhelms-Universität  
zu Berlin**

vorgelegt von

Erich Lorenz  
aus Berlin

Tag der Promotion: 2. 2. 1937

Gedruckt mit Genehmigung  
der  
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin  
Dekan: Prof. Dr. Siebeck  
Referent: Prof. Dr. Siebert  
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck.

Am 29. Januar 1936 wurde ein 24-jähriger Mann wegen am Vortage aufgetretenen Bluthustens in das Robert Koch-Krankenhaus eingewiesen. Bis zu seinem 16. Lebensjahr will er niemals krank gewesen sein; dann soll eine mit Krämpfen und Lähmungen einhergehende Nervenkrankheit aufgetreten sein, die erst nach mehreren Monaten zurückging. Die jetzige Erkrankung kam ohne Vorboten, ein Lungenleiden will er nie gehabt haben; auch soll seine Familie völlig frei davon sein.

Die Untersuchung ergab:

Mittelgroßer, kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, kein Exanthem.

Kopf: Form und Behaarung regelrecht. Sehvermögen intakt. Links Mittelohrtranssudat ohne Störung des Gehörs. Zunge feucht, nicht belegt. Gebiß gut erhalten. Rachen gerötet, mit Eiferstraße überzogen; Tonsillen nicht vergrößert, ohne Beläge.

Hals: bds., besonders links kleine Lymphdrüenschwellung am Kieferwinkel; keine Struma.

Brustkorb: gut gewölbt, symmetrisch; gleichmäßige Atemexkursionen. Lungen: Klopfschall laut und voll, Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Ueber beiden Oberfeldern verlängertes Expirium, einzelne feuchte und trockene RG., sonst reines Vesikuläratmen. Röntgenaufnahme: etwas grobe Lungenzeichnung, Kalkeinlagerung im rechten Hilus; kein Anhalt für frische Tuberkulose. Herz: Grenzen regelrecht, Spitzenstoß im fünften I.C.R. einen Querfinger innerhalb der Mammillarlinie eben fühlbar. Töne rein. Aktion regelmäßig; RR 140/75 mm Hg.

Leib: feste Bauchdecken mit gutem Fettpolster. Leber und Milz nicht vergrößert.

Gliedmaßen: nirgends Drüenschwellungen. Zweite Zehe bds. Hammerzehe.

Zentralnervensystem: Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Normale Reflexe gut auslösbar; keine pathologischen Reflexe.



Urin frei von Zucker und Eiweiß; Sediment o. B. Im spärlichen Auswurf nur Streptokokken, keine Tbc.-Bazillen.

Blutbefunde: Wa. R. negativ. Blutsenkung 17/45 (nach Westergreen). Komplementablenkung auf Tbc. negativ. Hb 87 %, Erythrozyten 4,64 Mill., F. l. 0,94. Leukozyten: 9500, Diff.-Bild: —,2/—,8,36,18/27,9.

Es bestand also ein leichter infektiöser Prozeß in den oberen Luftwegen mit Beteiligung des linken Mittelohres und Temperatursteigerung bis  $38,8^{\circ}$  sowie einer beträchtlichen Linksverschiebung des weißen Blutbildes. Im weiteren Verlauf klang nun der infektiöse Prozeß bald ab (Bettruhe, Solluxbestrahlung); Temperatur und Blutsenkung kehrten zur Norm zurück. Am 18. 2. konnte der Spezialarzt keinen krankhaften Befund mehr an Ohren und oberen Luftwegen erheben. Entsprechend zeigte die Röntgenaufnahme der Nebenhöhlen normalen Luftgehalt. Ebenso wenig ergab die fachärztliche Untersuchung des Gebisses einen pathologischen Befund. Indessen zeigte sich ein weiteres Fortbestehen der starken Linksverschiebung. Der Patient hatte aber keinerlei Beschwerden, nahm 4,8 kg zu und wurde schließlich am 28. 3. bei völligem Wohlbefinden entlassen.

Der anfängliche Verdacht auf eine Tuberkulose der Lungen, der bei der anamnestisch vorausgegangenen leichten Haemoptoe durchaus begründet war, konnte trotz eingehender Untersuchung und Beobachtung während 8 Wochen nicht bestätigt werden, wie denn auch der Allgemeinzustand während dieser Zeit gegen eine Tuberkulose sprach. Da eine mäßige Pharyngitis bestand, dürfte in ihr der Ursprung der angeblichen Haemoptoe zu suchen sein. Die erhöhte Temperatur in den ersten 8 Tagen ist allein auf den Infekt der oberen Luftwege einschließlich des Mittelohres zu beziehen. Da aber auch noch nach Abklingen dieses Katarrhs eine ausgesprochene Linksverschiebung im weißen Blutbild bestehen blieb, mußte zunächst an irgendeinen chronischen Infekt gedacht werden. Alle darauf gerichteten Untersuchungen (Nebenhöhlen, Gebiß, lymphatischer Rachenring, Harnwege) ergaben jedoch einen vollkommen negativen Befund. Auffällig war

allerdings, daß die Blutsenkung später stets völlig normal war, während man doch bei einem Infekt eine Beschleunigung hätte erwarten dürfen. Diese zunächst unerklärliche Diskrepanz zwischen dem pathologisch erscheinenden Blutbild und dem sonst normalen klinischen Befund sowie einige später zu besprechende Eigentümlichkeiten des weißen Blutbildes ließen schließlich an eine bisher noch wenig bekannte Anomalie denken, die Pelgersche familiäre Kernanomalie. Untersuchungen von Angehörigen und Verwandten des Patienten konnten dann diese Vermutung bestätigen.

Die Kenntnis dieser Anomalie verdanken wir dem inzwischen verstorbenen Amsterdamer Haematologen Pelger, nach dem sie auf Vorschlag von Schilling benannt wird. Er beobachtete bei zwei Patienten ein eigenartiges Blutbild mit folgenden Merkmalen: 1. starke Linksverschiebung sowohl bei den Neutrophilen wie bei den Eosinophilen und Basophilen, 2. auffallende Glattrandigkeit der Stabkernigen, die höchstens eine flache Einbuchtung aufweisen, 3. die Segmentkernigen bestehen meist nur aus zwei Teilen und sind sonst den Stabkernigen sehr ähnlich. Unregelmäßig geformte oder höher segmentierte Kerne sind außerordentlich selten. Die beiden Patienten Pelgers sind verstorben. Die eine, eine Frau in mittleren Jahren stand wegen rheumatischer Erscheinungen mit mäßigem Milztumor zwei Jahre in klinischer Behandlung, ohne daß eine Diagnose gestellt werden konnte, und ging schließlich unter zunehmender Kachexie zugrunde (Schilling vermutet nach der Beschreibung eine endokrine Kachexie). Der andere Patient war ein Mann mit großem Milztumor, bei dem auch keine Diagnose gestellt werden konnte. Das Milzpunktat ergab im Tierversuch Tuberkulose. Pelger brachte daher jene eigenartige Blutveränderung mit Tuberkulose in Zusammenhang und vermutete, daß sie für eine infauste Prognose spräche. Erst später erkannte er, daß es sich bei diesen Zellen nicht um junge, sondern um abnorme Zellen handelte. Huet war es dann, der den familiären Charakter dieser Blutveränderung aufdeckte. Er fand drei Familien mit 8, bzw. 7 und 8 Trägern der Anomalie. Der ersten gehörte, wie sich jetzt herausstellte, auch jene verstorbene Patientin Pelgers an. Für die Un-



tersuchung aller drei Familien bildete den Ausgangspunkt ein Tuberkulosekranker, bzw. -verdächtiger, und zwei Familien waren auch in mehreren Mitgliedern mit Tuberkulose belastet. Trotzdem konnte Huet jeden Zusammenhang mit der Tuberkulose ausschließen, da die meisten Träger vollkommen gesund waren. Die Vererbung beobachtete er als dominant über drei Generationen, und zwar nur von der Mutter auf die Kinder; die Frage der Vererbung durch den Vater mußte er offen lassen. Aus der Tatsache, daß bei mehreren Mitgliedern der einen Familie eine Anzahl Kerne, sowohl Stab- wie Segmentkernige, eine Andeutung von Dreiteilung aufwiesen, schloß er, daß im Verhältnis zwischen Stab- und Segmentkernigen vielleicht familiäre Abweichungen vorkommen, wofür Zündel in letzter Zeit eine Bestätigung erbringen konnte.

In kurzen Zeitabständen entdeckten Jordans und Burger zwei weitere Familien in Holland. In der des ersteren mit 10 Fällen war kein Zusammenhang mit Tuberkulose nachzuweisen. Jordans lenkte die Aufmerksamkeit auf die Struktur von Kern und Plasma. Er betonte, daß die Einteilung der Leukozyten nur nach der Form der Kerne im Sinne des Arnethschen Schemas völlig unzureichend sei und, wie sich gerade bei dieser Anomalie zeige, zu schweren diagnostischen Irrtümern führen müsse. Die Zellen seien nicht als jugendliche im gewöhnlichen Sinne zu bezeichnen, vielmehr als völlig reif zu betrachten. Der Kern zeigt regelmäßige Struktur, keine degenerativen Zeichen, desgleichen das Protoplasma, in dem weder Vakuolen noch toxische Granula zu erkennen sind. Die Anomalie liege in der Segmentierung des Kerns, indem Reifungs- und Segmentierungsprozeß nicht parallel gehen. Außerdem konnte er die Vererbung auch durch den Vater nachweisen, sodaß damit feststand, daß es sich um eine dominante, regelrecht mendelnde Erbeigenschaft handelt. Burger ging bei seinen Ermittlungen wieder von einem Tuberkulosekranken aus und fand eine mit Tuberkulose stark belastete Familie mit insgesamt 4 Anomalieträgern. Auch er wies auf die Beachtung der Kernstruktur hin; er sah häufig in den runden Enden der Stabkernigen und in den beiden Teilen der Segmentkernigen die Kernsub-

stanz zu einem runden, zentralen Klumpen angehäuft und gleichfalls außen zu einer Art Schale verdichtet, während dazwischen eine hellere Zone bestand. Da er hier also Kernstrukturbilder sah, die bei dem normalen Reifungsprozeß nicht auftreten, konnte er sich der Jordansschen Auffassung bezüglich Reifungs- und Segmentierungsprozeß des Kerns nicht anschließen.

Stammten diese Familien alle aus Holland, konnte man also bei der Anomalie an eine spezielle Eigenschaft des holländischen Volkes denken, so konnte Schilling mit Weigeldt eine Familie mit drei Fällen in Deutschland und später eine solche in der Tschechoslowakei auffinden, womit das allgemein europäische Vorkommen der Anomalie erwiesen war. Er beschreibt als typisch für die „Pseudokernverschiebung“, wie er sie auch nennt, die kurze plumpe Form der nichtsegmentierten Kerne, ihre lockere, feldrige Struktur und das Erhaltensein von meist zwei chromatischen Nukleolen, sie ist also vom regenerativen Typ, — weiter, als im Gegensatz zu dieser Jugendlichkeit stehend, die Kleinheit der Kerne, ihre tiefdunkle, oft überreife Chromatinfärbung, die gleichmäßige, starke Färbbarkeit der Granula, die die Reife des Protoplasmas beweist. Die Granula sind häufig auffallend deutlich, erinnern dabei an die toxische Granulierung, während sie in den Eosinophilen eher kleiner als gewöhnlich sind. Bei der Durchschnürung entstehen meist nur zwei gleichgroße, kuglige oder birnenförmige Segmente (sog. Bisegmentierte). Schilling sieht in dieser Anomalie eine Bestätigung seiner Ansicht, daß die Kernform der Leukozyten einer Regulierung konstitutioneller Art unterliegt und nicht nur von Verbrauch und Ersatz abhängt, wie Arneht sagt. Einen entgegengestetzten Typ stellt die bei megalozytären Anaemien auftretende Rechtsverschiebung dar; auch Nägeli stellt die Uebersegmentation der Neutrophilen bei der Perniziosa, die er als konstitutionell bedingt ansieht, unserer familiären geringen Segmentation gegenüber.

Neuerdings konnte auch nachgewiesen werden, daß die Anomalie nicht nur auf die weiße Rasse beschränkt ist. Der auf Borneo tätige holländische Arzt den Hartog Jager beobachtete schon 1927/28 bei einem eingebore-



nen javanischen Arbeiter ein Blutbild mit „starker Kernverschiebung nach links“ bei den neutro- und eosinophilen Leukozyten, die bei dem Fehlen von entsprechenden Krankheitserscheinungen unerklärlich blieb. Erst in diesem Jahr konnte Schilling, dem das Blutbild zugeschickt wurde, die Linksverschiebung als ein Pelgersches Kernbild einwandfrei erklären, womit erwiesen scheint, daß diese Mutation ganz allgemein vorkommt. Interessant war das Blutbild dadurch, daß es infolge der Durchseuchung des Patienten mit Würmern (*Ankylostoma*, *Ascaris* und *Trichocephalus*) eine Eosinophilie bis 29 % aufwies, so daß an den Eosinophilen die analogen Verhältnisse wie bei den Neutrophilen besonders gut studiert werden konnten.

Undritz fand in der Schweiz eine Familie mit 8 Trägern der Anomalie, wobei den Ausgangspunkt der Untersuchung wieder eine Tuberkulosekranke bildete, die auch nach der Heilung noch die starke Linksverschiebung aufwies. Er erwog einen Zusammenhang der Anomalie mit den von fast allen Autoren beobachteten Tuberkuloseerkrankungen, und zwar weniger in dem Sinne einer toxischen Schädigung der blutbildenden Organe durch den Tuberkelbazillus, wogegen ja die Erblichkeit der Varietät und ihr Fehlen in sonstigen tuberkulös belasteten Familien spräche, als vielmehr umgekehrt, indem das Vorhandensein der Anomalie eine Tuberkulose begünstige. Beteiligt fand er an der Kernverschiebung neben den Neutrophilen nur die Eosinophilen, während die Basophilen die normale Kernpolymorphie aufwiesen. Undritz betonte besonders die Wichtigkeit der Kernstruktur, die ebenso wie die des Plasmas als reif zu bezeichnen ist. Die Kernsegmentierung rekonstruierte er aus Uebergängen von nicht-segmentierten zu segmentierten Formen in der Weise, daß die Karyolyse der Segmentbrücken zum Teil von außen erfolgt, wodurch die Segmente Birnenform bekommen und mit einer kurzen Verbindungsbrücke aneinanderliegen, zum Teil von innen durch Auftreten von Löchern, die sich vergrößern, wonach mehr kuglige Segmente durch Chromatinfäden verbunden bleiben. Diese Segmentierung scheint aber Widerstand zu finden in einer auf einem besonderen



kolloidalen Dispersionsgrad beruhenden, abnormen Kohärenz des Chromatins, weshalb sie in der Regel ausbleibt oder den Kern nur in zwei Segmente zerlegen kann. Die Kernsubstanz neigt zu grober Schollenbildung, sie ist grobpyknotisch; diese Schollen finden sich als Rund- oder Kugelschollen in den Enden der plumpen Kerne zentral gelegen, während in der Peripherie das Chromatin Schalen- oder Splitterschollen bildet; zwischen beiden befinden sich helle Zonen und auch Vakuolen. Die Kugelschollen faßte Undritz als pyknotische Nukleolen auf. Die Nukleolen sind in den Jugendlichen normalerweise vorhanden, während sie mit dem Altern verschwinden; die Nukleolen der Pelgerschen Anomalie ähneln denen der normalen Jugendlichen. Pyknotisch nannte er sie deshalb, weil parallel der Zellreifung durch Nukleolenreifung dieses ursprünglich große, lockere Körperchen sich verdichtet und verkleinert. Während die Nukleolen bei manchen Krankheiten vermehrt persistieren, z. B. bei der Tuberkulose, ist dies bei der Pelgerschen Kernanomalie nicht als pathologisch aufzufassen. Daß nur die Neutrophilen und Eosinophilen die pseudo-regenerativen Formen aufweisen, alle übrigen Blutzellen aber nicht, spricht seiner Meinung nach gegen die Auffassung einer verwandtschaftlichen Einheit des myeloidischen Systems, das vielmehr als Komplex verwandtschaftlich weit voneinander entfernter Systeme aufzufassen ist, ohne gemeinsame Stammzellen. Schon die Myeloblasten besitzen gruppenweise verschiedene Eigenschaften, gemeinsame Mutterzellen könnten allenfalls die embryonalen Mesenchymzellen sein. Nur zwischen Eosinophilen und Neutrophilen besteht eine engere Verwandtschaft.

Leitner und van Leeuwen beschrieben eine holländische Familie, in der sie die Anomalie in drei Generationen bei 7 Personen beobachten konnten. Sie gingen aus von einer Patientin, die wegen Pollenallergie mit Asthma und Bronchitis Davos aufsuchte. In der Familie kamen keine tuberkulösen Erkrankungen vor, dagegen bestand eine Disposition zu allergischen Erkrankungen. Der Vater der Patientin hatte an Asthma bronchiale gelitten, und eine Schwester hatte eine chronische Bron-

chitis. Die Autoren erwogen daher, ob die Kernanomalie mit der allergischen Disposition in Zusammenhang zu bringen ist, die ja ebenfalls konstitutionell erblich ist; in diesem Falle wäre erstere in gewissem Sinne der Eosinophilie als Ausdruck allergischen Geschehens an die Seite zu stellen. Mir erscheint dies unwahrscheinlich; nicht nur, weil bei der großen Masse der Allergiekranken sonst niemals die Pseudokernverschiebung bemerkt worden ist, sondern weil aus dem Stammbaum der Familie eindeutig hervorgeht, daß die Vererbung der Kernanomalie von der sonst gesunden Mutter her erfolgte, während die allergische Konstitution durch den asthmakranken Vater in die Familie kam; da derselbe bei der Familienuntersuchung bereits verstorben war, konnte sein Blutbild nicht ermittelt werden, doch ist nicht anzunehmen, daß beide Eltern die Kernanomalie hatten. Somit dürfte es sich nur um das zufällige Zusammentreffen zweier voneinander unabhängiger Erbeigenschaften handeln, von denen jede durch einen Elternteil der nächsten Generation mitgegeben wurde.

Ausgehend von einer Patientin mit Gesichtslupus, die bei normaler Blutsenkung und Leukozytenzahl eine auffallende Linksverschiebung zeigte, fanden Alieff und Reekers in einer in der Umgebung von Bremen ansässigen Familie in drei Generationen 13mal die Anomalie. Bemerkenswert ist nur, daß auch in der Vorgeschichte der übrigen Familienmitglieder mehrmals Tuberkulose vorkam, unter anderem zwei weitere Anomalieträger eine Wirbelsäulentuberkulose hatten.

Eine ostpreußische Familie von 14 Personen, von denen 7 die Variation aufwiesen, konnte Zündel anführen. Der Patient, bei dem das abnorme Blutbild zuerst beobachtet wurde, litt an einem Boeckschen Sarkoid, also einer Krankheit, deren Aetiologie zwar unklar ist, die aber doch von mancher Seite mit der Tuberkulose in Zusammenhang gebracht wird. Die übrigen Familienmitglieder waren aber frei von Tuberkulose. Zündel fand bei allen Untersuchten eine ausgesprochene Lymphozytose; ob die Basophilen auch an der Kernverschiebung teilhaben, konnte er nicht entscheiden. Dagegen beobachtete er folgendes: schon normalerweise sind die Eosinophilen häufiger als die Neutro-

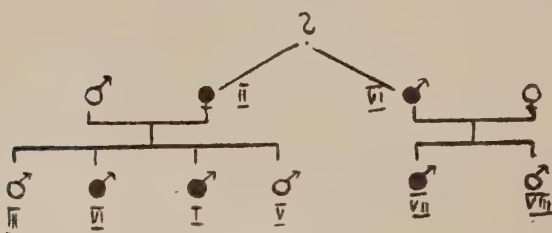


philen nur bisegmentiert; als Uebergang zu den dreisegmentierten Eosinophilen sah er das Auftreten eines Kernhäufchens im Verbindungsfaden der Segmente an, das dann durch Wachstum zum dritten Segment wird; seltener entstehen die Segmente durch Abschnürung. Bei der Kernanomalie sind die Kernformen der Eosinophilen prinzipiell dieselben, nur die prozentualen Anteile verschieben sich. Wohl aber ist das Aussehen der neutrophilen Kerne verändert, indem es sich dem der eosinophilen angleicht, und nicht selten sah Zündel auch bei ihnen im Verbindungsfaden der Bisegmentierten jenes beschriebene Kernhäufchen; er schloß daraus, die Anomalie bestünde darin, daß die neutrophilen Kerne den Teilungsmechanismus der normalen Eosinophilen mitmachen; damit ist allerdings noch nicht die Linksverschiebung selbst erklärt, die doch beide Zellarten betrifft. Später konnte Zündel noch zwei Familien untersuchen, von denen die erste mit 10 Anomalieträgern keine Besonderheiten zeigte. In der zweiten, mit Tuberkulose belasteten Familie fanden sich nur zwei Fälle, ein 31-jähriger Mann und sein vierjähriges Kind. Bisher lagen kaum Beobachtungen über die Funktion dieser abnormen Leukozyten vor, und Pelger selbst hatte lediglich bei einem Herpes zoster und bei einer Bronchopneumonie außer dem Auftreten von toxischen Granula keine Reaktion gesehen. Um nun die Reaktionsweise des haemopoetischen Systems zu prüfen, untersuchte Zündel bei zwei Patienten die Tageskurve, die Reaktion nach Milchfrühstück sowie nach einer Pyrifereinjektion, wobei kein Anhalt für eine funktionelle Minderwertigkeit der Neutrophilen gefunden wurde. Bei den Eosinophilen bestand unter der Pyrifervirkung eher eine Rechts- als Linksverschiebung, wie dies nach Arneht bei normalem Blutbild im Infekt auch die Regel ist. Bemerkenswert ist, daß in den Blutbildern der Familie mit nur zwei Mitgliedern neutrophile Myelozyten bis zu 4,5 % auftraten, die sonst nur in Bruchteilen von Prozenten oder gar nicht zu finden sind, während bei den Eosinophilen die myelozytäre Kernform sogar das Bild beherrschte. Da also in dieser Familie sowohl ein scheinbares Neuauftreten der Anomalie wie ein noch stärkeres Ueberwiegen jugendlicher Kern-

formen als üblich festzustellen war, erwog Zündel die Frage, ob hier eine Unterform der Pelgerschen Kernanomalie vorliegt, die sich durch einen besonderen Erbgang auszeichnet.

Ich habe nun in der Familie unseres Patienten Blutbilduntersuchungen vorgenommen und festgestellt, daß es sich auch hier tatsächlich um eine derartige Anomalie handelte. Von 8 untersuchten Familienmitgliedern zeigten 5 die Kernverschiebung, und zwar hat die Mutter

### Stammbaum



Schwarz: Träger der Anomalie.  
I ist unser Patient.

Weiß: normal.

unseres Patienten die Erbanlage auf diesen und einen anderen Sohn übertragen, während zwei weitere Söhne ein normales Blutbild aufwiesen. Außerdem hatte der Bruder der Mutter und einer seiner beiden Söhne das Pelgersche Blutbild. Die Anomalie wurde also sowohl vom Vater wie von der Mutter auf die nächste Generation übertragen, die in beiden Fällen zu 50 % die Variation aufwies, wie dies einem dominant vererbbaaren Merkmal entspricht. Es folgen einige anamnestische Angaben der einzelnen Personen:

Mutter unseres Patienten (Nr. II in den Tabellen) 60 Jahre alt. Niemals ernstlich krank gewesen; 12 normale, mehrere Fehlgeburten. Von den Kindern ein Sohn nach Gehirnerschütterung verstorben, mehrere als Kleinkinder an Krämpfen oder Ernährungsstörungen. Be-



fund: Adipositas; Herz quergelagert, innere Organe sonst o. B. Bei der Untersuchung stellte sich erstmalig ein leichter Diabetes heraus.

1. Bruder unseres Patienten (Nr. III): 33 Jahre alt. Anamnestisch o. B. Normaler Befund.

2. Bruder unseres Patienten (Nr. IV): 27 Jahre alt. Als Kind Diphtherie und Scharlach, vor 5 Jahren Nierenentzündung. Normaler Befund.

3. Bruder unseres Patienten (Nr. V): 22 Jahre alt. Anamnestisch o. B. Normaler Befund.

Onkel unseres Patienten (Nr. VI): 50 Jahre alt. Im Kriege Nierenentzündung, später Lungenentzündung. Normaler Befund.

1. Vetter unseres Patienten (Nr. VII): 23 Jahre alt. Keine Kinderkrankheiten; mit 17 und 19 Jahren wegen Hebephrenie in der Irrenanstalt. Normaler Befund.

2. Vetter unseres Patienten (Nr. VIII): 16 Jahre alt. Als Kind Masern, Rachitis; war stets etwas nervös. Hat Zeichen alter Rachitis, sonst normaler Befund.

Die beiden normalen Elternteile zeigen ebenfalls keine Besonderheiten. Tuberkulöse Erkrankungen sind in der ganzen Familie nicht bekannt. Sie ist seit Generationen in Berlin ansässig, Beziehungen zu den bisher gefundenen Familien sind nicht bekannt.

Wie die Tabellen I und II zeigen, finden sich bei allen Anomalieträgern zwischen 33,5 und 45 % neutrophile Zellen mit unsegmentiertem Kern, der Kernverschiebungs-(K. V.)-Index schwankt zwischen 1,2 und 2,9 : 1; nach Schilling soll er bis 3,7 : 1 ansteigen können. Die Verschiebung erfolgt vereinzelt bis zu den Myelozyten. Die Segmentkernigen hatten fast durchweg nur zwei Segmente ähnlich den normalen Eosinophilen; nur in zwei Fällen sah ich zwei bzw. einen dreisegmentierten Kern und bei vier von den fünf Fällen vereinzelte Stabkernige mit ungedeuteter Dreiteilung, also mit doppelter Einschnürung (in den Tabellen als atypische angeführt), wie sie auch Huet hin und wieder gefunden hat. Höher segmentierte Kerne kamen nicht vor. Einzelne Stabkernige wiesen auch jene kompakte, gleichsam gegossen erscheinende Struktur

Tabelle I. (Blutbefunde unseres Patienten).

| Datum             | 30. 1.  | 13. 2.  | 24. 2.  | 6. 3.   | 17. 3.  | Norm<br>(nach<br>Arneth) |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------------------------|
| Leukozyten        | 9500    | 10600   | 7900    | 7500    | 8500    |                          |
| Basophile         | —       | 0,5     | —       | —       | 0,5     | 0,5                      |
| Eos. Myelozyten   | —       | —       | —       | —       | —       | —                        |
| „ Unsegmentierte  | 1,5     | —       | —       | 1       | 0,5     | —                        |
| „ Segmentierte    | 0,5     | 1       | 0,5     | 1       | 0,5     | 3                        |
| Neutr. Myelozyten | —       | —       | —       | —       | —       | —                        |
| „ Jugendl.        | 8       | 8,5     | 12,5    | 14      | 15      | —                        |
| „ Stabkern.       | 36      | 36,5    | 22      | 19,5    | 23      | 0—3                      |
| „ „ (atyp.)       | —       | —       | —       | —       | 1       | —                        |
| (Verschiebszellen | 44      | 45      | 34,5    | 33,5    | 39      | 0—3)                     |
| Neutr. Zweisegm.  | 18      | 26      | 28      | 16,5    | 25      | 15                       |
| „ Dreisegm.       | —       | —       | —       | —       | —       | 34                       |
| „ Viersegm.       | —       | —       | —       | —       | —       | 16                       |
| „ Fünfssegm.      | —       | —       | —       | —       | —       | 3                        |
| Lymphozyten       | 27      | 20,5    | 28,5    | 42      | 32      | 23—30                    |
| Monozyten         | 9       | 7       | 8,5     | 5       | 2,5     | 3—6                      |
| K. V.-Index       | 2,4 : 1 | 1,7 : 1 | 1,2 : 1 | 1,9 : 1 | 1,6 : 1 | 1 : 15                   |

Tabelle II. (Blutbefunde der Verwandten)

| Fall              | II.     | III.    | IV.     | V.     | VI.   | VII.    | VIII    |
|-------------------|---------|---------|---------|--------|-------|---------|---------|
| Leukozyten        | 7000    | 8800    | 9000    | 6500   | 6800  | 7900    | 6300    |
| Basophile         | —       | —       | 0,5     | 2      | 0,5   | 0,5     | —       |
| Eos. Myelozyten   | —       | —       | —       | —      | —     | —       | —       |
| „ Unsegmentierte  | 0,5     | —       | 0,5     | —      | 0,5   | 2,5     | —       |
| „ Segmentierte    | 0,5     | 1       | 0,5     | —      | 1,5   | 1       | 2       |
| Neutr. Myelozyten | —       | —       | 1       | —      | —     | —       | —       |
| „ Jugendliche     | 8,5     | —       | 11,5    | —      | 6     | 8,5     | —       |
| „ Stabkern.       | 33      | 6       | 25      | 7      | 27,5  | 25,5    | 7       |
| „ „ (atyp.)       | 1,5     | —       | 2       | —      | 3,5   | —       | —       |
| (Verschiebszell.  | 34,5    | 6       | 39,5    | 7      | 37    | 34      | 7)      |
| Neutr. Zweisegm.  | 19,5    | 45      | 21      | 56     | 16,5  | 11,5    | 48      |
| „ Dreisegm.       | —       |         | 1       |        | 2     | —       |         |
| „ Viersegm.       | —       |         | —       |        | —     | —       |         |
| „ Fünfssegm.      | —       |         | —       |        | —     | —       |         |
| Lymphozyten       | 32      | 45      | 33      | 32     | 32    | 43      | 37      |
| Monozyten         | 4,5     | 3       | 4       | 3      | 10    | 7,5     | 6       |
| K.V.-Index        | 1,7 : 1 | 1 : 7,5 | 1,8 : 1 | 1 : 8  | 2 : 1 | 2,9 : 1 | 1 : 6,8 |
|                   |         | normal  |         | normal |       |         | normal  |



auf, wie sie bei Undritz beschrieben ist. Bei der gedrungenen, glatt konturierten Form der Stabkernigen ist ihre Unterscheidung von den Jugendlichen nicht einfach, nach der äußeren Form allein überhaupt nicht möglich; nur solche Kerne, die trotz des dunkel gefärbten Chromatins noch verhältnismäßig locker strukturiert erschienen, wurden den Jugendlichen zugerechnet. Vakuolen und andere Degenerationszeichen habe ich nicht beobachtet, die Granulierung war allerdings bei den Neutrophilen auffallend stark und grob, fast wie eine toxische. Unter den Eosinophilen sah ich mehrmals typische myelozytäre Kernformen; die Granulierung entsprach etwa der Norm. Der an einer größeren Anzahl Eosinophiler errechnete K. V.-Index lag zwischen 1:1 und 1:1,8 gegenüber 1:20 in der Norm; Undritz gibt eine geringere Verschiebung an, die „Pseudojugendformen“ treten nach ihm bei den Eosinophilen zweimal seltener auf als bei den Neutrophilen, sein Index liegt zwischen 1:10 und 1:2. Schilling errechnete bei dem javanischen Eingeborenen einen solchen von 0,7—1,5:1, ein Wert, dem der meinige näher kommt. Die von Zündel beschriebenen, in die Verbindungsfäden der Segmente eingelagerten Chromatinhäufchen habe ich trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit in keinem einzigen meiner Fälle, insbesondere auch nicht in den Neutrophilen wiederfinden können. Die von Burger, Schilling und Undritz beschriebenen Nukleolen auch der reiferen Stufen konnte auch ich beobachten, und zwar bei den Neutrophilen etwa in derselben Häufigkeit wie Undritz, in den Eosinophilen aber nicht wie er durchweg, sondern etwa in demselben Prozentsatz wie in den ersteren (s. Tab. III).

Tabelle III.

| Fall                 | I   | II  | IV  | VI  | VII |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Unsegment. Eosinoph. | 72% | 70% | 68% | 72% | 60% |
| Segment. „           | 66  | 56  | 65  | 45  | 50  |
| Unsegment. Neutroph. | 66  | 68  | 73  | 60  | 70  |
| Segment. „           | 45  | 58  | 58  | 52  | 56  |

Die spärlichen Basophilen habe ich stets deutlich segmentiert, teilweise in drei und mehr Segmente, gefunden. Sie sind also von der Anomalie ausgeschlossen, wie dies auch schon Undritz im Gegensatz zu den Holländern und Leitner betont hat, während andere Beobachter die Frage der Beteiligung dieser Zellgruppe offen ließen.

Die Blutsenkung zeigte bei allen Untersuchten normale Werte, nur bei der Mutter unseres Patienten eine geringe Beschleunigung; die Wassermannsche Reaktion war in allen Fällen negativ. Die Werte für Hb., Erythrozyten, Thrombozyten, Blutungs- und Gerinnungszeit bewegten sich innerhalb der normalen Grenzen, ebenso die Polychromasie und basophile Punktierung im dicken Tropfen. Eine Kopplung der Variation mit einer bestimmten Blutgruppe besteht nicht, wie auch Zündel und Alieff-Reekers verschiedene Blutgruppen in ihren Fällen fanden.

Auffallend ist die Lymphozytose bei allen, auch den normalen Familienmitgliedern, die sich zwischen 32 und 45 % bewegt; nur unser Patient zeigte im Anfang, als er einen leichten Infekt durchmachte, Lymphozytenwerte unter 30 %, die dann aber bald anstiegen. Schon in zwei Familien Huets ist nach seinen Tabellen bei sämtlichen Personen eine ausgesprochene Lymphozytose festzustellen, die er aber nicht besonders hervorhebt; sie erreicht, wenn man nur die Erwachsenen berücksichtigt, Werte von 60 %. Zündel, Leitner-van Leeuwen und Alieff-Reekers beobachteten sie ebenfalls. Stodtmeister erklärt die mit ihr einhergehende Neutropenie damit, daß im Knochenmark infolge der Ausreifungshemmung (s. u.) zu wenig ausschwemmungsfähige Zellen vorhanden sind, womit aber die Lymphozytose bei den Normalen, die von allen Beobachtern als gleich stark bezeichnet wird, noch keine Erklärung gefunden hat. Es schien also doch eine gewisse funktionelle Schwäche des myeloischen Apparates vorzuliegen, für den die Lymphozyten einzuspringen hätten, was aber Zündel mit seinem Pyriferversuch ausschließen konnte. Während aber letzterer bei einem seiner Patienten eine verhältnismäßig geringe Linksverschiebung vorfand und deshalb Schillings Meinung bezüglich einer



Verschiebung, die bei Infekten bis zu leukaemischen Werten gehen könne, ablehnt, hatte unser Patient die stärkste Vermehrung der jugendlichen Elemente während seines Infektes, der K.V.-Index betrug 2,4:1 gegenüber einem späteren Durchschnittswert von 1,6:1. Auch Huet gab für Infektionskrankheiten ein starkes Ansteigen der Linksverschiebung an, während danach die Jugendformen vorübergehend eine wesentliche Abnahme erfahren, wie die Kontrolle während einer Varizellenerkrankung ergab.

Um einen Einblick in die Zellbildung und -reifung auch in den Vorstufen der Neutrophilen und Eosinophilen zu gewinnen, wurde bei unserem Patienten eine Sternalpunktion vorgenommen. Die Differenzierung des Knochenmarkausstrichs ergibt nun, wie Tabelle IV zeigt, bei Vergleich mit den normalen Werten, daß die Zellbildung der myeloischen Reihe nicht gestört ist, ihre erste Stufe, die Myeloblasten sind in normaler Anzahl vorhanden. Dagegen sind bereits die Promyelozyten stark vermehrt. Um möglichst genau festzustellen, wo die weitere Differenzierung gestört ist, wurde die Nägelische Unterteilung der Promyelozyten in unreife und halbreife Myelozyten durchgeführt, wie dies auch Stodtmeister tat. Erst die halbreifen Myelozyten zeigen die Zunahme und zwar auf fast das Doppelte. Noch stärker ist die Zunahme der Myelozyten auf mehr als das Sechsfache. Mit den reiferen Formen, die im strömenden Blut erscheinen, ändert sich das Bild: die Jugendlichen sind nur noch wenig erhöht, Stab- und Segmentkernige sind stark vermindert, sie liegen um das Zweieinhalbfache unter dem normalen Durchschnitt. Zu dem prinzipiell gleichen Ergebnis kam Stodtmeister, dem Zündel einen seiner Patienten zur Sternalpunktion überwies; die Verschiebung der Prozentzahlen betrifft die gleichen Zellformen und geht in der gleichen Richtung. Zahlenmäßig weicht seine Tabelle wesentlich von der meinen ab. Ich möchte dies darauf zurückführen, daß sein Knochenmarkausstrich offenbar mehr Blut enthielt, wie dies ja bei einer Sternalpunktion niemals zu vermeiden ist. Die Prozentsätze der Zellarten, die auch im peripheren Blut vorhanden sind, liegen höher als in meinem Präparat; ganz deutlich wird dies bei den Lymphozyten,

Tabelle IV.

|                          | Fall I | Normale<br>Schwankungs-<br>breite |
|--------------------------|--------|-----------------------------------|
| Myeloblasten             | 2,2    | 0,6—2,6                           |
| Unreife Myelozyten       | 3,5    | 1,4—7,0                           |
| Halbreife Myelozyten     | 11,8   | 2,3—6,2                           |
| Reife Myelozyten         | 38,2   | 3,2—9,4                           |
| Jugendliche              | 13,2   | 2,8—11,0                          |
| Stabkernige              | 9,5    | 54,0—77,2                         |
| Segmentkernige (2 Segm.) | 4,7    |                                   |
| Eosinoph. Myelozyten     | 6,1    | 0,2—3,2                           |
| „ Jugendliche            | 1,0    |                                   |
| „ Stabkernige            | 0,1    |                                   |
| „ Bisegmentierte         | 0,2    | 0,2—3,8                           |
| Basophile                | 0,4    | 0,2—1,0                           |
| Monozyten                | 0,6    | 0,2—3,2                           |
| Lymphozyten              | 8,5    | 5,4—18,6                          |
| Makroblasten             | 8,7    | 0—10,0                            |
| Normoblasten             | 34,9   | 10,2—38,8                         |

Die Werte für die kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten sind zu beziehen auf 100 weiße Zellen.

die bei ihm an der oberen Normalgrenze liegen. Andererseits treten die reinen Knochenmarkszellen prozentual zurück, so auch die kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten, die er etwas zu niedrig fand. Ich erhielt für letztere einen relativ hohen Wert, ohne daß im Blut ein Anhalt für vermehrte Neubildung bestanden hätte. Ich kann also nur das Ergebnis von Stodtmeister bestätigen, daß die Befunde bei der Pelgerschen Kernanomalie auf eine Kernausreifungshemmung zu beziehen sind, die im Stadium der halbreifen Myelozyten einsetzt, einem Stadium also, in dem der Kern die Struktur der Myelozytenkerne eingenommen hat; daß nur die äußere Gestalt des Kernes betroffen wird, geht aus den Blutbefunden hervor. Die geringe Zahl der Stab- und Segmentkernigen im Knochenmark erklärt sich daher, daß diese an sich schon verminderten Zellen sofort in die Blutbahn abwandern. Für die Eosinophilen konnte Stodtmeister aus seinem Präparat keine Schlüsse ziehen. Ich fand die unreifen Eosinophilen ebenso wie die Neutrophilen stark vermehrt, auf das Vierfache der Norm, während die ausgereiften Formen entsprechend vermindert sind, wie das ja bei der Beteiligung der Eosinophilen an der Anomalie zu erwarten war. Von den Basophilen



sah ich unter 1000 Zellen nur vier, alles Myelozyten, woraus aber eine Folgerung nicht abzuleiten ist. Die von Stodtmeister beschriebene Vakuolisierung der neutrophilen Reihe von den halbreifen Myelozyten bis zu den Stabkernigen bemerkte ich nur bei den halbreifen und reifen Myelozyten und zwar in größerer Häufigkeit als er (11 bzw. 17 % gegenüber 1,7 bzw. 6,1 %), während ich die noch häufigeren Vakuolen bei Jugendlichen und Stabkernigen (10 bzw. 13,5 %) nicht wiederfand.

Die Kenntnis von der vor nunmehr acht Jahren entdeckten Anomalie hat sich nur langsam verbreitet, da das holländische Schrifttum einigermaßen schwer zugänglich ist. Erst in den letzten Jahren sind in zunehmendem Maße auch außerhalb Hollands, besonders in Deutschland, neue Familien aufgefunden worden. Zweifellos ist die Anomalie weiter verbreitet, als man nach der geringen Zahl der Veröffentlichungen annehmen könnte. Einmal dürften sich manche der Fälle als Pelgersche Kernanomalie aufklären lassen, die bisher als sog. Versager des Blutbildes imponierten, d. h. Fälle, in denen sich ganz wie in dem unsrigen das scheinbar für einen krankhaften Prozeß sprechende Blutbild nicht mit dem übrigen völlig normalen Befund in Uebereinstimmung bringen ließ. Andererseits wird ein Blutbild meist nur bei kranken Menschen angefertigt, bei denen man schon mit einer Linksverschiebung rechnet; wird diese dann gefunden, so wird sie als zum Krankheitsbild gehörig betrachtet, und bei flüchtiger Untersuchung kann die Anomalie infolge Uebersehens der feineren Unterschiede gegenüber dem echten regenerativen Blutbild un erkannt bleiben. Erst bei fortlaufender Blutbildkontrolle kann im Stadium der Heilung die bestehenbleibende pseudoregenerative Kernverschiebung als solche aufgedeckt werden, wie der eine Fall von Huët beweist. Die Bedeutung für die Differentialdiagnose geht aus allem klar hervor; aber gerade das Mißverhältnis zwischen Blutbild und übrigen Status wird vor Irrtümern schützen und neben den typischen Eigenschaften im Ausstrich den nicht pathologischen Charakter erkennen lassen. Ein Zusammenhang mit der Tuberkulose oder sonstigen entzündlichen Erkrankungen besteht offenbar nicht, wie

Schilling ausdrücklich betont. Daß sie zuerst bei Tuberkulose bemerkt und seitdem oft mit ihr zusammen gefunden wurde, rührt sicher daher, daß gerade bei ihr oft die Blutbildkontrolle durchgeführt wird. Außer der von mir beschriebenen Familie sind drei weitere (Jordans, Leitner-van Leeuwen, Zündel) frei von Tuberkulose. Daß die Anomalie gelegentlich forensische Bedeutung gewinnen kann (zur Feststellung der Vaterschaft), wurde bereits von Schilling beschrieben.

Für die Erbforschung erscheint sie mir noch aus einem anderen Grunde wichtig. Schon Huet erwähnte in der einen Familie zwei Kranke mit Taubstummheit, bzw. Hebephrenie, die allerdings nicht Anomalieträger waren; er erwog anschließend die Frage der Degeneration. Burger und Weigeldt entdeckten beide ihre Fälle bei Psychopathen. Um so bemerkenswerter ist die Tatsache, daß auch in der vorliegenden Familie Geisteskrankheiten aufgetreten sind: unser Patient, der nur die Hilfsschule besucht hat, zeigte deutliche Zeichen von Debilität. Die Großmutter mütterlicherseits starb nach einem Selbstmordversuch im „Trübsinn“ in der Irrenanstalt, eine Schwester der Mutter verübte Selbstmord in der Irrenanstalt. Der eine Vetter unseres Patienten (Fall VII) befand sich mit 17 und 19 Jahren je mehrere Monate wegen Hebephrenie in einer Heil- und Pflegeanstalt; seine Persönlichkeit machte auch bei der jetzigen Untersuchung durchaus den Eindruck, daß sie eine mit Defektbildung ausgeheilte Schizophrenie durchgemacht hat. Es mag sich hier nur um ein zufälliges Zusammentreffen handeln; immerhin ist es in vier verschiedenen Familien beobachtet worden. Bestehen aber Beziehungen, so dürfte die Anomalie als allgemeines Degenerationszeichen aufzufassen sein und für die Erbbiologie große Bedeutung gewinnen.

### **Zusammenfassung.**

Es wird eine weitere Familie mit Pelgerscher Kernanomalie beschrieben. Die Anomalie ist dominant vererbbar. Sie besteht in einer starken Linksverschiebung der Neutrophilen und Eosinophilen, während die Basophilen nicht betroffen sind. Kern und Plasma sind dabei vollkommen reif, betroffen ist in erster Linie die äußere Kernform. Typisch ist die gedrungene Form der Stabkernigen, die Zweiteilung der Segmentkernigen, die lockere Struktur der Kerne bei starker Färbbarkeit des Chromatins und die häufige Nukleolenpersistenz. Die Reifungshemmung setzt bereits bei den halbreifen Myelozyten ein. Ein sicherer Zusammenhang mit irgend welchen Krankheiten ist bisher noch nicht bekannt, doch ist nicht ausgeschlossen, daß die Anomalie als allgemeines Degenerationszeichen Bedeutung gewinnt.



### Literaturverzeichnis

- Alieff u. Reekers: Klin. Wschr. 1936, 42.  
Arneth: Qualitative Blutlehre, 1920.  
Burger: Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1932, S. 5342.  
Jordans: Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1932, S. 5338.  
Huet: Maandschr. v. Kindergeneeskunde, 1/4, 1932.  
Leitner u. van Leeuwen: Klin. Wschr. 1935, 1.  
Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.  
— Allgemeine Konstitutionslehre, 1934.  
Pelger: Ned. Alg. Ziektekundige Vereeniging 1928 u. 1931  
Schilling: Das Blutbild, 1933.  
— Dtsch. med. Wschr. 1933, I, 724.  
— Med. Welt, 1936, 28.  
Stodtmeister: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1936, H. 2.  
Undritz: Schw. med. Wschr. 1933, 12, und 1934, 1.  
Zündel: Fol. haemat. 54, 1.  
— Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1936, H. 2.

### **Lebenslauf.**

Ich, Erich Lorenz, bin am 28. Juli 1909 zu Berlin als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Lorenz und seiner Ehefrau Mathilde (geb. Rabe) geboren. Von 1915 bis 1922 besuchte ich die Goethe-Schule (Reformrealgymnasium) meiner Vaterstadt, anschließend das Gymnasium zu Stolp in Pommern, wo ich 1927 die Reifeprüfung ablegte. Danach bezog ich die Universität Göttingen, um nach fünf Semestern das medizinische Vorexamen zu bestehen. Während der klinischen Semester studierte ich in Berlin und München und legte mit dem 18. Januar 1933 in München das medizinische Staatsexamen ab. In meinem praktischen Jahr arbeitete ich zunächst zwei Monate an der Universitäts-Augenklinik in München, die übrigen 10 Monate am Johanniterkrankenhaus zu Polzin in Pommern. Seit Erhalt meiner Approbation am 31. Januar 1934 bin ich als Assistent tätig, und zwar bis 31. Dezember 1934 am städtischen Krankenhaus in Deutsch-Eylau (Westpr.) und seit dem 21. Januar 1935 an der II. inneren Abteilung des Robert Koch-Krankenhauses in Berlin.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Dr. Siebert für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

